



⑮ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 197 01 758 A 1

⑲ Aktenzeichen: 197 01 758.4  
⑳ Anmeldetag: 20. 1. 97  
㉑ Offenlegungstag: 23. 7. 98

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 C 69/66**  
C 07 C 59/00  
C 07 C 235/02  
C 07 C 255/11  
C 07 C 67/30  
C 07 C 51/347  
C 07 D 493/04  
C 07 D 263/20  
// C07F 1/00, 3/02,  
3/08, 13/00, 15/00,  
C07D 303/12

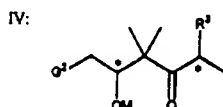
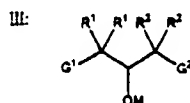
DE 197 01 758 A 1

⑦ Anmelder:  
Wessjohann, Ludgar A., Dr., 47533 Kleve, DE

⑧ Erfinder:  
Wessjohann, Ludgar A., Dr., 47533 Kleve, DE;  
Gabriel, Tobias, 80803 München, DE

④ Epothilone-Synthesebausteine

⑤ Die Erfindung betrifft Strukturelemente, geeignet für die Herstellung von Epothilonen und deren Derivaten. Die Erfindung betrifft weiterhin die Herstellung dieser Strukturelemente, wobei das Strukturelement eine Verbindung mit der allgemeinen Formel III, insbesondere der Formel IV ist.

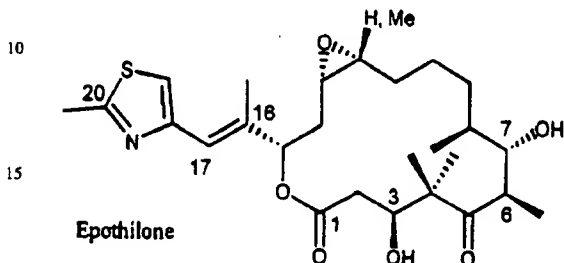


DE 197 01 758 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft Strukturelemente, geeignet für die Herstellung von Epothilonen und deren Derivaten. Die Erfindung betrifft weiterhin die Herstellung dieser Strukturelemente.

- 5 Epothilone sind Naturstoffe mit außerordentlicher biologischer Wirkung, z. B. als Mitosehemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien, Cytotoxica oder Fungizide, insbesondere verfügen sie über taxolähnliche Eigenschaften und übertreffen Taxol in einigen Tests noch an Aktivität.



- 20 Epothilone zeichnen sich durch einen Aldolbereich (C1–C7) aus, der an C3 eine Alkoholfunktion trägt, die unter bestimmten Bedingungen zur Retroaldolreaktion neigt, insbesondere bezüglich der C3–C4-Bindung. Voraussetzung für eine Retroaldolreaktion ist eine Akzeptorgruppe, üblicherweise eine Carbonylgruppe in Position 1 oder bevorzugt 5. Besonders leicht verlaufen Retroaldolreaktionen, wenn sich an C2 oder C4 zudem Substituenten befinden, die die sterische Spannung erhöhen und/oder das Enolat der Retroreaktion elektronisch stabilisieren. In den Epothilonen ist dies eine Dimethylgruppe an C4.

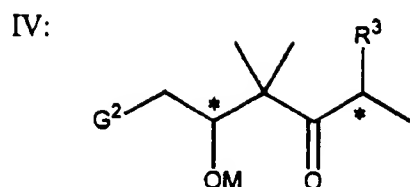
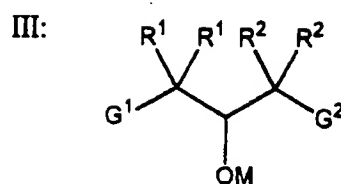
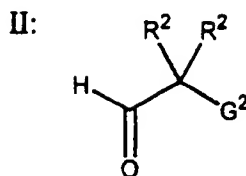
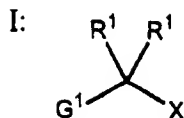
- 25 Die Reversibilität klassischer Aldolreaktionen (z. B. mit Natronlauge) führt zu mangelhafter Chemo-, Regio- und ggf. Stereoselektivität, insbesondere wenn unter thermodynamischen Bedingungen gearbeitet wird. Die übliche Säure/Base-Katalyse von Aldolreaktionen kann an Epothilonbausteinen auch anderweitige ungewollte Veränderungen bewirken, z. B. Wasser-Eliminierung aus Alkoholen, Epoxidringöffnungen, Esterspaltung etc.

- 30 Das Strukturelement C1–C5 der Epothilone wurde bisher nicht erfolgreich über klassische Aldolreaktionen erhalten, sondern nur über (irreversible) Allyladditionen. Nachteilig für die im Stand der Technik beschriebene Synthese ist, daß die Allylgruppe gewöhnlich bei tiefer Temperatur addiert und anschließend oxidativ zu einer Carbonylgruppe umgewandelt werden muß. Ein weiterer Nachteil ist, daß bei den bisherigen Verfahren mindestens zwei Oxidationsschritte erforderlich sind, um an C1 die Oxidationsstufe einer Carbonsäure zu erreichen, wie für Epothilone erforderlich. Allylverknüpfungen zwischen C3 und C4 weisen die vorgenannten Nachteile entsprechend auf. Es wurde deshalb nach einem Syntheseweg gesucht, der den Aufbau des Strukturelementes C1–C5 in weniger Schritten erlaubt, und worin die Funktionalität an C1 oder C5 frei wählbar ist.

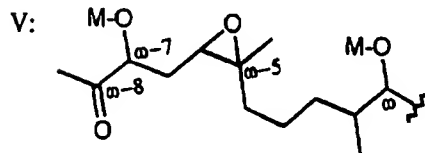
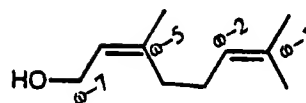
- 35 Es wurde gefunden, daß eine Variante der klassischen Reformatsky-Reaktion, die Metalle und deren niedervalente Salze, bevorzugt niedervalente Übergangsmetallsalze, nutzt, es ermöglicht, C1–C5-Verbindungen vom Typ III in einfacher Weise zu erhalten, ohne das in größerem Ausmaße Retroaldolisierung beobachtet wurde. Ebenfalls wurde gefunden, daß die Reaktion aldehydselektiv verläuft, was es ermöglicht, Stoffe vom Typ II effizient umzusetzen, besonders auch solche bei denen G<sup>2</sup> ein Akzeptor des in G<sup>1</sup> genannten Typs ist. Ein besonderer Vorteil des patentgemäßen Verfahrens ist es, daß die Funktionalitäten an C1 oder C5 frei wählbar sind, und nicht, wie im Stand der Technik, durch eine Vinylgruppe vorgegeben sind.

- 40 Erfindungsgemäß hergestellte Strukturelemente weisen die allgemeine Strukturformel III und vorzugsweise die Formel IV auf. Die Strukturelemente III und/oder IV können vorzugsweise als Produkte oder als Zwischenprodukte in der Synthese von Wirkstoffen verwendet werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen Strukturelemente III und/oder IV für die Synthese von Polyketid-Naturstoffen oder Derivaten von Polyketid-Naturstoffen, vorzugsweise für makrocyclische Wirkstoffe wie Epothilone und deren Derivate einschließlich Stereoisomeren davon, bei denen sie als C1–C16-, C1–C14- oder besonders als C1–C6-Baustein des Ringes dienen können, besonders auch in nichtracemischer Form. Ferner werden erfindungsgemäße Verbindungen mit der allgemeinen Strukturformel III und IV hergestellt, bei denen M durch PG ersetzt wurde. Diese können entsprechend Verwendung finden.

- 45 Die erfindungsgemäßen Verbindungen des Typs III (Strukturelement), insbesondere jedoch solche des Typs IV, sowie deren Stereoisomere, Tautomere und stabilen Enolate, wurden ausgehend von den Ausgangsstoffen I und II über eine Reaktion vom Reformatsky-Typ mit reaktiven Metallen und Metallsalzen, bevorzugt mittels niedervalenter Übergangsmetallionen, hergestellt. Geeignete(s) Metallsalz(e) umfassen bevorzugt solche, die Gegenion(en) mit langsamer Ligandenaustauschgeschwindigkeit liefern und/oder solche mit hoher Lewisacidität geben. Geeignete, übliche reaktive Metallionen umfassen Ti(II), Ti(III), Cr(I), Cr(II), Sm(II), Co(I), Fe(II), besonders bevorzugt Chrom(II)-verbindungen, die als Gegenion in der Reformatsky-Typ-Reaktion Chrom(III)-salze liefern.



Nerol



G<sup>1</sup>: COO-Alkyl, COO-Aryl, COO-Cycloalkyl, CO<sub>2</sub>M, CO<sub>2</sub>PG, CONH<sub>n</sub>PG<sub>2-n</sub> (n = 0-2), CONAlkyl<sub>2</sub>, COR<sup>2</sup>, COR\*, CN; und Kombinationen davon, auch solche Ester und Amide, die - z. B. über einen üblichen Spacer - mit einem von den Reagenzien durchdringbaren Polymer, speziell quellbaren Derivaten des Merrifield-Harzes verbunden sind. Bevorzugt sind CN, COO-Spacer-Polymer, CO<sub>2</sub>Alkyl, CO<sub>2</sub>M, COR\*, besonders bevorzugt COR\*. G<sup>1</sup> ist nicht - (C=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

G<sup>2</sup>: G<sup>1</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>OPG, CH(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, CH(O-PG)<sub>2</sub>, CH=N-PG, und Kombinationen davon; vorzugsweise COEt, CO<sub>2</sub>Alkyl, COR\*, CH(OPG)<sub>2</sub>, C(=O)C(CH<sub>3</sub>)R<sup>3</sup>, besonders bevorzugt für II und III: COEt, C(=O)C(CH<sub>3</sub>)R<sup>3</sup>; besonders bevorzugt für IV: CO<sub>2</sub>Alkyl, CO<sub>2</sub>M, CO<sub>2</sub>PG, COR\*.

R<sup>1</sup>: H, F, Alkyl, Vinyl, Cycloalkyl (3-7gliedrig), OAlkyl, CH<sub>n</sub>F<sub>3-n</sub> (n = 0-3), Oxa-cycloalkyl (3-7gliedrig) und Kombinationen davon, Spiro-cycloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Alkyliden, gesamt 3-7gliedrig) und Oxaspirocycloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Oxa-alkyliden, gesamt 3-7gliedrig), vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Spirocyclopropyl (Ethyliden) und Spirooxiran (Oxaethyliden), besonders bevorzugt H.

R<sup>2</sup>: H, Alkyl, Vinyl, Aryl, CH<sub>n</sub>F<sub>3-n</sub> (n = 0-3), Cycloalkyl (3-7gliedrig), OAlkyl, Oxa-cycloalkyl (3-7gliedrig) und Kombinationen davon, Spiro-cycloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Alkyliden, gesamt 3-7gliedrig) und Oxaspirocycloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Oxa-alkyliden, gesamt 3-7gliedrig), vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Spirocyclopropyl (Ethyliden) und Spirooxiran (Oxaethyliden), besonders bevorzugt Methyl und Spirocyclopropyl (Ethyliden).

R<sup>3</sup>: H, X, oder ω-gebundenes Nerol, Geraniol, Nerylaceton und Geranylaceton, und deren Derivate, besonders solche, die ganz oder teilweise hydriert oder oxidiert sind, vorzugsweise zum Epoxid und ω-, ω-7 oder ω-8-Alkohol, oder in denen die primäre Alkoholfunktion in einer Aldehyd oder eine Gruppe X überführt oder in üblicher Weise geschützt wurde, und Kombinationen davon. Bevorzugt sind für C1-C16-Bausteine des Epothilons B und seiner Derivate: ω-5/ω-6-Epoxide und ω-Alkohole, auch in Kombination; besonders bevorzugt solche vom Typ V und solche mit einer dem Epothilon B entsprechenden Stereochemie. Bevorzugt für C1-C14-Bausteine des Epothilons B und seiner Derivate: ω-Alkohole des Geraniols und Nerols und deren Derivate, insbesondere jedoch die ω-Alkohole des ω-1/ω-2 hydrierten Geraniols und Nerols und deren Derivate.

M: H; Metalle (als Kationen), dabei vorzugsweise Cr, Zn, Li, Na, K, Mg, Mn, Fe, In, Sm, Co, Ti, besonders bevorzugt Cr(III); nichtmetallische Kationen, dabei vorzugsweise Ammonium-, Alkylammoniumionen und Pyridiniumionen und deren Derivate; und Kombinationen aller genannten Kationen und des Protons.

PG: Geeignete Schutzgruppen sind: Allyl, Benzyl, Methyl, aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Silyl, Cr(III); und - überwiegend für Alkoholfunktionen - auch Acylschutzgruppen, bei letzteren besonders bevorzugt Acetyl und Benzoyl und deren Derivate, und Borylgruppen, speziell solche die als Substituenten Aryl, Alkyl, OAlkyl oder reaktive Substituenten X tragen, wobei letztere auch ringschließend mit G<sup>1</sup> oder G<sup>2</sup> reagieren können, besonders auch unter Enolisierung der Ketogruppe in Verbindungen des Typs IV. Bei III und IV ebenfalls solche Schutzgruppen, die G<sup>1</sup> und 3-Hydroxygruppe gleichzeitig schützen: Acetonide, Methylen, Silylenderivate, Cr(III). Weitere für das patentgemäß beanspruchte Verfahren geeignete Schutzgruppen sind aus GREENE/WUTS 1991 (Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN 0-471-62301-6) bekannt, auf die ausdrücklich Bezug genommen wird. Auch Kombinationen der genannten Schutzgruppen.

R\*: Patentgemäß verwendbare chirale Reste und Auxiliare, bei Ketonen vorzugsweise 1-Alkylbenzyl oder 1-Alkoxybenzyl, bei Estern, Amiden und Imiden vorzugsweise 1-Alkylbenzylamino oder 1-Alkylbenzyloxy-, Lactat- und Mandelalderivate, Monoterpenderivate (z. B. Oppolzer-Sultam, 8-Arylmenthyloxy etc.) oder N-gebundene Oxazolidone (Evans-Typ-Auxiliare), besonders bevorzugt 4-substituierte Oxazolidinone, jeweils in enantiomerenreiner, enantiomerenangereicherter oder racemischer Form, auch in Kombinationen. Ferner übliche patentgemäß verwendbare chirale Reste und Auxiliare, wie sie z. B. in CHEM. REV., HEFT 92/5 (1992), zu finden sind.

X: Halogen oder andere übliche Abgangsgruppen und deren Kombinationen, bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, O-Alkylp-

phosphat, besonders bevorzugt Cl und Br.

Alkyl bezeichnet Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit 1-7 Kohlenstoffatomen;

Aryl bezeichnet Phenyl-, Benzyl und deren Derivate mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; und Kombinationen davon.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen des Typs III weisen üblicherweise wenigstens einen Substituenten in  $\alpha$ -Stellung zur Alkoholfunktion auf, der nicht Wasserstoff ist. Vorzugsweise haben sie jedoch zwei derartige Substituenten; besonders vorzugsweise am selben  $\alpha$ -Kohlenstoff, d. h. es gibt ein quartäres Zentrum in  $\alpha$ -Stellung zur Alkoholfunktion; und eine Akzeptorgruppe des Typs  $G^1$  in  $\beta$ -Stellung, so daß eine Retroaldolreaktion, besonders unter Basen- oder Säurekatalyse, eintreten kann, wenn die Alkoholgruppe nicht geschützt ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen des Typs IV in geschützter und ungeschützter Form, insbesondere solche, bei denen  $R^3 \neq H$  ist und besonders bevorzugt solche, die sich von den unter  $R^3$  genannten Prenylverbindungen und ihren Derivaten ableiten, vorzugsweise die unter  $R^3$  hervorgehobenen.

Verbindungen des Strukturelementes des Typs III lassen sich darstellen, indem Metalle oder niedervalente Metallverbindungen, bevorzugt letztere, besonders bevorzugt Cr(II)-Verbindungen, und Zusatzstoffe im Lösemittel gelöst oder suspendiert werden. Bei geeigneter Reaktivität kann auf Zusatzstoffe oder Lösemittel verzichtet werden. Dann werden Verbindungen II, vorzugsweise solche bei denen die Aldehydgruppe im gewählten Lösemittel nicht als Enolform vorliegt, besonders vorzugsweise solche, die keine derartige Enolform bilden können, und Verbindungen I zusammen oder nacheinander, bevorzugt in der angegebenen Reihenfolge, zugegeben. Die Zugabe kann pur oder in Lösemitteln derart erfolgen, daß die Reaktion kontrolliert abläuft. Die Reaktion erfolgt bevorzugt unter Wasser- und Sauerstoffausschluß, z. B. unter Schutzgas. Auch ist es möglich, invers vorzugehen (Zugabe des Metallsalzes zu II und I). Ferner wurde gefunden, daß die Herstellung des Ausgangsstoffes I über bekannte Acylierungsreaktionen, bevorzugt zur Darstellung chiraler Verbindungen I, besonders bevorzugt N-(2-Bromacyl)-oxazolidinon-Derivate vom Evans-Typ, auch im Eintopfverfahren mit der Darstellung von III erfolgen kann, was überraschend eine weitere erhebliche Vereinfachung darstellt. Der Fortgang der Reaktion wird mit geeigneten Methoden, z. B. Dünnschichtchromatographie, verfolgt. Die Reaktion ist normalerweise nach 2 Tagen, üblicherweise nach etwa 12 Stunden oder kürzerer Zeit abgeschlossen und wird dann hydrolysiert. Das Metallsalz kann in oxidierter Form zurückgewonnen und recycelt werden.

Als niedervalente Metalle und Metallionen eignen sich neben Li, Mg, Zn, In, Mn und Fe, vor allem folgende Metallionen: Ti(II), Ti(III), Cr(I), Cr(II), Sm(II), Co(I), Fe(II) z. B. in Form eines üblichen anorganischen oder organischen Salzes, besonders sind dies Halogenide, Sulfate, Sulfonate, Alkanoate; oder Organometallverbindungen, besonders Cyclopentadienyl- und Phenylkomplexe; oder festphasen- oder polymergebundene Salze, auch auf anorganischer Basis; auch in Kombinationen. Vorzugsweise werden jedoch Cr(II)-Verbindungen, besonders bevorzugt Chlorid, Bromid, Acetat, Sulfat und polymergebundene Chromionen eingesetzt.

Metalle bedürfen gegebenenfalls der üblichen Aktivierung. Polymergebundene Salze können nicht in Kombination mit polymergebundenen I oder II verwendet werden. Die Reaktion benötigt 2 Äquivalente des Metallions, vorzugsweise wird es jedoch im Überschuß (1.1 - bis 5-fach) eingesetzt, bevorzugt 2,5 Äquivalente. Chrom(II)salze können dabei in bekannter Weise auch in situ durch Reduktion von Cr(III)salzen, z. B. mit  $LiAlH_4$ , Zink, Wasserstoff, Kohlenmonoxid oder elektrochemisch, erzeugt werden, gewöhnlich jedoch nicht in Gegenwart von I oder II. In besonderen Fällen können substöchiometrische Mengen des niedervalenten Metalles eingesetzt werden, wenn ein weiteres selektives Reduktionsmittel zugesetzt wird oder das Metallion chemoselektiv elektrochemisch reduziert wird, vorzugsweise verwendet man metallisches Eisen oder Mangan in ihren verschiedenen Formen, besonders vorzugsweise Zink.

Als Lösemittel eignen sich Kohlenwasserstoffe (Alkane, Benzol und alkylierte Derivate), Ether, Methylenchlorid, Chloroform, chlorierte Aromaten, Alkohole, Ketone, Dimethylsulfoxid (DMSO), N,N-Dialkylcarbonsäureamide, Sulfolan, DMPU, Glymes, Alkyl- und Arylnitrile, Carbonsäureester, tertiäre Amine und Mischungen davon, vorzugsweise Methyl-tert.-butylether, Diethylether, Tetrahydrofuran, Glymes, Sulfolan, DMSO, Ketone bis  $C_6$ , Dimethylformamid und -acetamid oder Acetonitril oder Mischungen davon. Vorzugsweise sollten möglichst wasserfreie Lösemittel eingesetzt werden.

Als Zusätze dienen Katalysatoren und Modifikatoren, die der Reaktionsmischung zugefügt werden können, vorzugsweise in wasserfreien Zustand. Vorteilhaft werden als solche verwendet: (a) Iodide ( $M^+I^-$ ); (b) nicht reduzierbare gebräuchliche Lewisäuren, z. B. Lithiumsalze, Aluminiumchlorid, Bortrifluorid, die auch in situ bei der Bildung reduzierender Metallsalze mit  $LiAlH_4$  entstehen können (s. o.); (c) Nickel(II)salze und nukleophile, redoxaktive Metallkomplexe, z. B. Vitamin  $B_{12}$  und vergleichbare synthetische Co-komplexe, bevorzugt in amidischen Lösungsmitteln und Sulfolan; (d) Komplexbildende Liganden, insbesondere auch chirale, besonders bidentate, und weitere patentgemäß einsetzbare Liganden wie sie aus BRUNNER/ZETTELMEIER 1993 (Handbook of Enantioselective Catalysis, ISBN 3-527-29068-0) bekannt sind; und Kombinationen aller genannten Zusätze. Vorzugsweise verwendet werden Lithiumiodid, Natriumiodid, Aluminiumchlorid, Vitamin  $B_{12}$ , Kobaltpthalocyanin, besonders bevorzugt Lithiumiodid. Zusätze des Typs (a), (b) und (c) werden üblicherweise katalytisch mit bis zu 33 mol% eingesetzt, vorzugsweise mit 0.05-10 mol%, besonders vorzugsweise mit 0.1-5 mol%. Reaktive Lewisäuren werden mit dem festen niedervalentem Salz bevorzugt vor Zugabe des Lösemittels vermischt, wobei eine höhere Stabilität des Lösemittels gegenüber der Lewisäure resultieren kann.

Der Temperaturbereich der Reaktion beträgt  $-80^\circ C$  bis  $+140^\circ C$ , vorzugsweise oberhalb von  $0^\circ C$ , bevorzugt bei Raumtemperatur, besonders bevorzugt  $15^\circ C$  bis  $65^\circ C$ . Die Reaktion mit den besonders erwähnten Übergangsmetallionen, vorzugsweise des Chrom(II), zeichnet sich dadurch aus, daß sie auch bei Raumtemperatur oder darüber hinaus überwiegend kinetisch kontrollierte Produkte liefert, (d. h. oft im Gegensatz zu Reaktionen entsprechender Zink- oder Alkalienolate, die unter denselben Bedingungen thermodynamische Mischungen liefern können), und daß Folgereaktionen des Produktes (z. B. Isomerisierungen, Eliminierungen etc.) gewöhnlich seltener erfolgen.

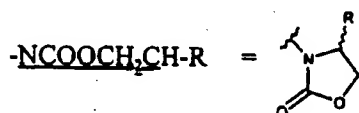
Die Reaktion zeichnet sich ferner dadurch aus, daß bei Verbindungen der Formel II mit  $G^2 = G^1$ , besonders solche mit  $G^2 = (C=O)-R$ , eine hohe Aldehydselektivität vorliegt, d. h. bei 2 elektrophilen Acceptoren in 11, erfolgt die Umsetzung

vorzugsweise zu Stoffen der Formel III. Die Gruppenselektivitäten sind vorzugsweise größer 10 : 1 hinsichtlich des gewünschten Produktes III, besonders vorzugsweise sogar größer 30 : 1 für beispielsweise mit Chromionen erhaltene Stoffe III.

Die relative Stereochemie der beispielsweise mit Chromionen erhaltenen Stoffe III ist häufig invers zu derjenigen, die mit entsprechenden Lithium- oder Zinkolaten zu erwarten wäre (like statt unlike und umgekehrt). Dies gilt für die einfache Diastereodifferenzierung als auch für die auxiliargesteuerte. Besonders beansprucht wird die Reaktion von Verbindungen I ( $R^1 = H$ ,  $G^1 = CN$ ,  $COOR^2$ ,  $CONR^2$ ,  $COR^*$ ), dabei besonders bevorzugt solche von patentgemäß geeigneten nichtracemischen 4-substituierte N-(2-Bromacetyl)-oxazolidinonen mit II ( $R^2 = CH_3$ ,  $G^2 = C(=O)C_2H_5$ ) zu nichtracemischen Verbindungen IV ( $M = Cr(III)$  bzw. H), bevorzugt mit Chrom(II)salzen.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die funktionellen Gruppen der Verbindung des Typs III, vorzugsweise des Typs IV, in ihre geschützte Form übergeführt ( $M = PG$ ). Geeignete Schutzgruppen sind: Benzyl, Methyl, aktivierte Methylenderivate wie Methoxymethyl, Silyl; und, vornehmlich für Alkoholfunktionen, auch Acylschutzgruppen, bei letzteren besonders bevorzugt Acetyl und Benzoyl und deren Derivate, und Borylgruppen, speziell solche die als Substituenten Aryl, Alkyl, OAlkyl oder reaktive Substituenten X tragen, wobei letztere auch ringschließend mit  $G^1$  oder  $G^2$  reagieren können, besonders auch unter Enolisierung der Ketogruppe in Verbindungen der Formel IV. Bei Stoffen der Formeln III und IV ebenfalls solche Schutzgruppen, die  $G^1$  und 3-Hydroxygruppe gleichzeitig schützen: Acetonide, Methylen, Silylenderivate. Weitere für das erfindungsgemäß beanspruchte Verfahren geeignete Schutzgruppen sind aus GREENE/WUTS 1991 (Protective Groups in Organic Synthesis, ISBN 0-471-62301-6) bekannt, auf die ausdrücklich Bezug genommen wird.

#### Beispiele



#### Beispiel 1

##### 5,5-Dimethoxy-2,2-dimethyl-3-hydroxypentansäuremethylester

In 7.2 ml sauerstoff- und wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei Zimmertemperatur (ca. 20°C) unter Argon 552 mg Chrom(II)chlorid (Fa. Strem), 24 mg Lithiumiodid, 234 mg II ( $R^2 = H$ ,  $G^2 = CH(OCH_3)_2$ ), 326 mg I ( $R^1 = CH_3$ ,  $G^1 = COOCH_3$ ,  $X = Br$ ) 1h gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel isoliert man 260 mg III ( $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $G^1 = COOCH_3$ ,  $G^2 = CH(OCH_3)_2$ ,  $M = H$ ).

#### Beispiel 2

##### Nichtracemisches N-(5','-Dimethoxy-2',2'-dimethyl-3'-hydroxypentanoyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on

In 4.5 ml sauerstoff- und wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei Zimmertemperatur (ca. 20°C) unter Argon 348 mg Chrom(II)chlorid (Fa. Strem), 15 mg Lithiumiodid, 147 mg II ( $R^2 = H$ ,  $G^2 = CH(OCH_3)_2$ ), 369 mg I ( $R^1 = CH_3$ ,  $G^1 = (4-S)-CONCOOCH_2CHCH_2Ph$ ,  $X = Br$ ) 2h gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel isoliert man 312 mg III ( $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $G^1 = (4-S)-CONCOOCH_2CHCH_2Ph$ ,  $G^2 = CH(OCH_3)_2$ ,  $M = H$ ).

#### Beispiel 3

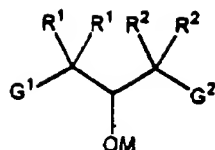
##### Nichtracemisches N-(4',4'-Dimethyl-3'-hydroxy-5-oxo-heptanoyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on.

In 6.0 ml sauerstoff- und wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei Zimmertemperatur (ca. 20°C) unter Argon 453 mg Chrom(II)chlorid (Fa. Strem), 20 mg Lithiumiodid, 208 mg II ( $R^2 = CH_3$ ,  $G^2 = COCH_2CH_3$ ), 438 mg I ( $R^1 = H$ ,  $G^1 = (4-S)-CONCOOCH_2CHCH_2Ph$ ,  $X = Br$ ) 4h gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel isoliert man 310 mg IV ( $R^3 = H$ ,  $G^1 = (4-S)-CONCOOCH_2CHCH_2Ph$ ,  $M = H$ ).

#### Patentansprüche

1. Strukturelement, insbesondere geeignet als Baustein für die Synthese von Epothilonen und deren Derivaten, dadurch gekennzeichnet, daß das Strukturelement eine Verbindung mit der allgemeinen Formel III ist,

III:



G<sup>1</sup>: COO-Alkyl, COO-Aryl, COO-Cycloalkyl, CO<sub>2</sub>M, CO<sub>2</sub>PG, CONH<sub>n</sub>PG<sub>2-n</sub> (n = 0-2), CONAlkyl<sub>2</sub>, COR<sup>2</sup>, COR\*, CN; und Kombinationen davon, auch solche Ester und Amide, die - z. B. über einen üblichen Spacer - mit einem von den Reagenzien durchdringbaren Polymer, speziell quellbaren Derivaten des Merrifield-Harzes verbunden sind. Bevorzugt sind CN, COO-Spacer-Polymer, CO<sub>2</sub>Alkyl, CO<sub>2</sub>M, COR\*, besonders bevorzugt COR\*, wobei G<sup>1</sup> nicht -(C=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ist;

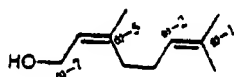
G<sup>2</sup>: G<sup>1</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>OPG, CH(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, CH(O-PG)<sub>2</sub>, CH=N-PG; und Kombinationen davon; vorzugsweise COEt, CO<sub>2</sub>Alkyl, COR\*, CH(OPG)<sub>2</sub>, C(=O)C(CH<sub>3</sub>)R<sup>3</sup>, besonders bevorzugt für II und in: COEt, C(=O)C(CH<sub>3</sub>)R<sup>3</sup>; besonders bevorzugt für IV: CO<sub>2</sub>Alkyl, CO<sub>2</sub>M, CO<sub>2</sub>PG, COR\*;

R<sup>1</sup>: H, F, Alkyl, Vinyl, Cycloalkyl (3-7-gliedrig), OAlkyl, CH<sub>n</sub>F<sub>3-n</sub> (n = 0-3), Oxacycloalkyl (3-7-gliedrig) und Kombinationen davon, Spiro-cycloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Alkyliden, gesamt 3-7-gliedrig) und Oxaspirocycloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Oxa-alkyliden, gesamt 3-7-gliedrig), vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Spirocyclopropyl (Ethylden) und Spirooxiran (Oxaethylden), besonders bevorzugt H;

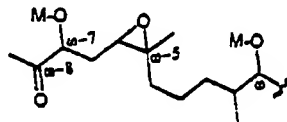
R<sup>2</sup>: H, Alkyl, Vinyl, Aryl, C<sub>n</sub>F<sub>3-n</sub> (n = 0-3), Cycloalkyl (3-7-gliedrig), OAlkyl, Oxacycloalkyl (3-7-gliedrig) und Kombinationen davon, Spiro-cycloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Alkyliden, gesamt 3-7-gliedrig) und Oxaspirocycloalkyl (2 R<sup>2</sup> = Oxa-alkyliden, gesamt 3-7-gliedrig), vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Spirocyclopropyl (Ethylden) und Spirooxiran (Oxaethylden), besonders bevorzugt Methyl und Spirocyclopropyl (Ethylden);

R<sup>3</sup>: H, X, oder ω-gebundenes Nerol, Geraniol, Nerylaceton und Geranylaceton, und deren Derivate, besonders solche, die ganz oder teilweise hydriert oder oxidiert sind, vorzugsweise zum Epoxid und ω-, ω-7 oder (ω-8-Alkohol, oder in denen die primäre Alkoholfunktion in einen Aldehyd oder eine Gruppe X überführt oder in üblicher Weise geschützt wurde, und Kombinationen davon; bevorzugt sind für C1-C16-Bausteine des Epothilons B und seiner Derivate: ω-5/ω-6-Epoxide und ω-Alkohole, auch in Kombination; besonders bevorzugt solche vom Typ V und solche mit einer dem Epothilon B entsprechenden Stereochemie; bevorzugt für C1-C14-Bausteine des Epothilons B und seiner Derivate: ω-Alkohole des Geraniols und Nerols und deren Derivate, insbesondere jedoch die ω-Alkohole des ω-1/ω-2 hydrierten Geraniols und Nerols und deren Derivate;

Nerol



V:



M: H; Metalle (als Kationen), dabei vorzugsweise Cr, Zn, Li, Na, K, Mg, Mn, Fe, In, Sm, Co, Ti, besonders bevorzugt Cr(III); nichtmetallische Kationen, dabei vorzugsweise Ammonium-, Alkylammoniumionen und Pyridiniumionen und deren Derivate; und Kombinationen aller genannten Kationen und des Protons;

R\*: verwendbare chirale Reste und Auxiliare umfassen, bei Ketonen vorzugsweise 1-Alkylbenzyl oder 1-Alkoxybenzyl, bei Estern, Amidinen und Imiden vorzugsweise 1-Alkylbenzylamino oder 1-Alkylbenzyloxy-, Lactat- und Mandelatderivate, Monoterpendeivate (z. B. Oppolzer-Sultam, 8-Arylmenthyloxy etc.) oder N-gebundene Oxazolidone (Evans-Typ-Auxiliare), besonders bevorzugt 4-substituierte Oxazolidinone, jeweils in enantiomerenreiner, enantiomerenangereicherter oder racemischer Form, auch in Kombinationen; und übliche verwendbare chirale Reste und Auxiliare;

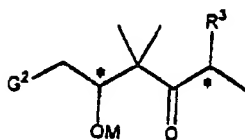
X: Halogen oder andere übliche Abgangsgruppen und deren Kombinationen, bevorzugt Cl, Br, I, O-Tosyl, O-Alkylphosphat, besonders bevorzugt Cl und Br;

Alkyl bezeichnet Kohlenwasserstoffe, auch verzweigte Isomere, mit 1-7 Kohlenstoffatomen;

Aryl bezeichnet Phenyl-, Benzyl und deren Derivate mit bis zu fünf Alkyl-, Alkoxy- oder Halogensubstituenten, bevorzugt jedoch solche mit bis zu drei Substituenten, besonders bevorzugt mit bis zu einem Substituenten; und Kombinationen davon.

2. Strukturelement nach Anspruch 1, wobei ein Substituent in α-Stellung zur Alkoholfunktion nicht Wasserstoff ist, vorzugsweise sind jedoch zwei derartige Substituenten nicht Wasserstoff, besonders vorzugsweise befinden sich diese am selben α-Kohlenstoff d. h. ein Strukturelement mit wenigstens einem quartären Zentrum in α-Stellung zur Alkoholfunktion; und einer Akzeptorgruppe des Typs G<sup>1</sup> in β-Stellung, so daß eine Retroaldolreaktion, besonders unter Basen- oder Säurekatalyse, eintreten kann, wenn die Alkoholgruppe nicht geschützt ist.

3. Strukturelement nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Strukturelement eine Verbindung mit der allgemeinen Formel IV





claimed are: (A) the production of a 2,3-unsaturated epothilone N-oxide (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating the C3-substituent by base treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected-2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating (IIA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; MODIFIED; COMPOUND; HYDROGENATION; HALOGENATED; EPOXIDATION; N; OXIDATION; METALLATED; ELECTROPHILIC; SUBSTITUTE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-000/00; C07D-493/04

International Patent Class (Additional): C07D-303-00; C07D-313-00; C07D-493/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A02

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H403 H404 H422 H481 H482  
H8 J5 J522 L9 L942 M1 M126 M135 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331  
M342 M343 M344 M373 M391 M412 M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903  
M904 N164 9841-AQO01-K 9841-AQO01-P 40014

Ring Index Numbers: ; 40014

Generic Compound Numbers: 9841-AQO01-K; 9841-AQO01-P

9/19/5

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011997952

WPI Acc No: 98-414862/199836

XRAM Acc No: C98-125277

**New beta-keto-alcohol derivatives - useful as intermediates for epothilone(s)**

Patent Assignee: WESSJOHANN L A (WESS-I)

Inventor: GABRIEL T; WESSJOHANN L A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 19701758	A1	19980723	DE 1001758	A	19970120	C07C-069/66	199836 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1001758 A 19970120

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

DE 19701758 A1 7

Abstract (Basic): DE 19701758 A



beta -Ketoalcohol derivatives of formula  
 $G1C(R1)(R1)CH(OM)C(R2)(R2)G2$  (III) are new.  $G1 = COO\text{-alkyl}$ ,  
 $COO\text{-aryl}$ ,  $COO\text{-cycloalkyl}$ ,  $CO2M$ ,  $CO2PG$ ,  $CONHn(PG)2\text{-n}$ ,  $CON(alkyl)2$ ,  $COR2$ ,  
 $COR^*$ ,  $CN$ ,  $COO\text{-spacer-polymer}$  or  $CONH\text{-spacer-polymer}$ ;  $G2 = COO\text{-alkyl}$ ,  
 $COO\text{-aryl}$ ,  $COO\text{-cycloalkyl}$ ,  $CO2M$ ,  $CO2PG$ ,  $CONHn(PG)2\text{-n}$ ,  $CON(alkyl)2$ ,  $COR2$ ,  
 $COR^*$ ,  $CN$ ,  $COO\text{-spacer-polymer}$ ,  $CONH\text{-spacer-polymer}$ ,  $CH2OR2$ ,  $CH2O(PG)$ ,  
 $CH(OR2)2$ ,  $CH(O-PG)2$  or  $CH=N-PG$ ;  $R1 = H$ ,  $F$ ,  $alkyl$ ,  $vinyl$ ,  $cycloalkyl$ ,  
 $O\text{-alkyl}$ ,  $Cn'F3\text{-n'}$ ,  $oxacycloalkyl$ ,  $spirocycloalkyl$  or  
 $oxaspirocycloalkyl$ ;  $R2 = H$ ,  $alkyl$ ,  $vinyl$ ,  $aryl$ ,  $CnF3\text{-n}$ ,  $cycloalkyl$ ,  
 $O\text{-alkyl}$ ,  $oxacycloalkyl$ ,  $spirocycloalkyl$  or  $oxaspirocycloalkyl$ ;  $R3 = H$ ,  
 $X$ ,  $\omega$ ,  $\omega$ -nerol, geraniol, nerylacetone, geranylacetone or their  
derivatives;  $M = metal\ cation$ ,  $H$  or  $non\text{-metallic\ cation}$ ;  $R^* = chiral$   
auxiliary;  $X = halo\ or\ leaving\ group$ ;  $alkyl = 1\text{-}7C\ alkyl$ ;  $cycloalkyl =$   
 $3\text{-}7C\ cycloalkyl$ ;  $aryl = optionally\ mono\text{-}\ to\ penta\text{-}substituted\ phenyl\ or$   
benzyl;  $n = 0\text{-}2$ ; and  $n' = 0\text{-}3$ .

USE - (III) are useful as intermediates for epothilones .

ADVANTAGE - The use of (III) avoids the problem of retro-aldol  
reactions encountered in prior art synthesis of epothilones .

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; BETA; KETO; ALCOHOL; DERIVATIVE; USEFUL; INTERMEDIATE  
Derwent Class: B05; C03; E19

International Patent Class (Main): C07C-069/66

International Patent Class (Additional): C07C-051/347; C07C-059/00;

C07C-067/30; C07C-235/02; C07C-255/11; C07D-263/20; C07D-493/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-C03; C04-C03; B07-H; C07-H; B10-A15; C10-A15;  
B10-A20; C10-A20; B10-A23; C10-A23; B10-C02; C10-C02; B10-C03; C10-C03;  
B10-C04A; C10-C04A; B10-C04D; C10-C04D; B10-D01; C10-D01; B10-D03;  
C10-D03; B10-E04; C10-E04; E07-A03C; E10-A15F; E10-C04E; E10-D03D;  
E10-E04M2

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* B414 B514 B614 B711 B712 B713 B720 B731 B732 B743 B744 B793 B799  
Ellipsed...

M530 M531 M532 M533 M540 M541 M542 M543 M620 M630 M710 M903 M904  
9836-01001-N 00012

Ring Index Numbers: ; 00012; 00012

Generic Compound Numbers: 9836-01001-N

9/19/6

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011981740 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 98-398650/199834

XRAM Acc No: C98-120661

**Preparation of epothilone A and B and new analogues of epothilone**  
**- useful for treating proliferative diseases e.g. cancer**

Patent Assignee: NOVARTIS AG (NOVS ); SCRIPPS RES INST (SCRI )

Inventor: FINLAY M R V; HE Y; KING N P; NICOLAOU C K; NINKOVIC S; PASTOR J;

ROSCHANGAR F; SARABIA F; VALLBERG H; VOURLLOUMIS D; WINSSINGER N; YANG Z

Number of Countries: 080 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
WO 9825929	A1	19980618	WO 97EP7011	A	19971212	C07D-493/04	199834 B
AU 9857577	A	19980703	AU 9857577	A	19971212	C07D-493/04	199847

## OTHER SOURCE(S):

CASREACT 129:216463

AB

A procedure for the prepn. of epothilones I (R = H, Me; R1, R2 = H; R3 = H, OH, OAc; V = H, Br, Me; W = H, OH; XY = bond, O; X = H, OH; Y = H), II (Z = O-) and II.cntdot.BF4- (Z = OMe) is characterized by, hydrogenation of the C(16)-C(17) double bond, halogen addn. to the C(16)-C(17) double bond, or epoxidn. of the C(16)-C(17) double bond followed by redn. to the alc. Thus, epothilone A (I; R = R1 = R2 = R3 = V = W = H, XY = bond) was treated with dioxirane in acetone to give 27% of epoxide I (R = R1 = R2 = R3 = V = W = H, XY = O) and 16% N-oxide II (R = R1 = R2 = H, Z = O); epoxide I (R = R1 = R2 = R3 = V = W = H, XY = O) was then treated with H2 in EtOH contg. catalytic Pd/C to give alc. I (R = R1 = R2 = R3 = V = W = Y = H, X = OH) while N-oxide II was treated with Ac2O in CH2Cl2 contg. 2,6-di(tert-butyl)pyridine to give acetate I (R = R1 = R2 = V = W = H, R3 = OAc, XY = bond). Alternatively, epothilone A (I; R = R1 = R2 = R3 = V = W = H, XY = bond) was treated with BuLi in hexane followed N-bromosuccinimide in THF to give bromide I (R = R1 = R2 = R3 = W = H, XY = bond, V = Br).

L4 ANSWER 6 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS

ACCESSION NUMBER: 1998:490713 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 129:136025

TITLE: Preparation of epothilone synthon

INVENTOR(S): Wessjohann, Ludger A.; Gabriel, Tobias

PATENT ASSIGNEE(S): Germany

SOURCE: Ger. Offen., 8 pp.

CODEN: GWXXBX

DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: German

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 19701758	A1	19980723	DE 97-19701758	19970120

OTHER SOURCE(S): CASREACT 129:136025; MARPAT 129:136025

AB G1-C(R1)2-CH(OM)-C(R2)2-G2 [I; G1 = alkoxycarbonyl, cycloalkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, etc.; G2 = G1, CH2OR2, etc.; R1 = H, F, alkyl, vinyl, cycloalkyl, alkoxy, etc.; R2 = H, alkyl, vinyl, aryl, etc.; M = H, metal (as cation), etc.] are prepd. as synthons for epothilones via reaction of G1-C(R1)2X (II; X = halo) with HCO-C(R2)2-G2 (III) in the presence of metals or metal salts, preferably a solvent, and/or catalysts or modifiers. Thus, II [G1 = COOMe, R1 = Me, X = Br] was reacted with III [R2 = H, G2 = CH(OMe)2] in THF contg. CrCl2 and LiI at room temp. for 1 h to give, after hydrolysis, I [R1, R2, G1, G2 same as above; M = H].

L4 ANSWER 7 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS

ACCESSION NUMBER: 1998:405952 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 129:81625

TITLE: Preparation of epothilone analogs as anticancer agents

INVENTOR(S): Nicolaou, Costa Kyriacos; He, Yun; Ninkovic, Sacha; Pastor, Joaquin; Roschangar, Frank; Sarabia, Francisco; Vallberg, Hans; Vourloumis, Dionisios; Winssinger, Nicolas; Yang, Zhen; King, Nigel Paul; et al.

PATENT ASSIGNEE(S): Novartis A.-G., Switz.; Scripps Research

in EtOH contg. catalytic Pd/C to give alc. I (R = R1 = R2 = R3 = V = W = Y = H, X = OH) while N=oxide II was treated with Ac2O in CH2Cl2 contg. 2,6-di(tert-butyl)pyridine to give acetate I (R = R1 = R2 = V = W = H, R3 = OAc, XY = bond). Alternatively, epothilone A (I; R = R1 = R2 = R3 = V = W = H, XY = bond) was treated with BuLi in hexane followed N-bromosuccinimide in THF to give bromide I (R = R1 = R2 = R3 = W = H, XY = bond, V = Br).

L39 ANSWER 14 OF 23 HCAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS

AN 1998:490713 HCAPLUS

DN 129:136025

TI Preparation of epothilone synthon

PA Germany

PATENT NO. KIND DATE

PI DE 19701758 A1 19980723

AB G1-C(R1)2-CH(OM)-C(R2)2-G2 [I; G1 = alkoxycarbonyl, cycloalkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, etc.; G2 = G1, CH2OR2, etc.; R1 = H, F, alkyl, vinyl, cycloalkyl, alkoxy, etc.; R2 = H, alkyl, vinyl, aryl, etc.; M = H, metal (as cation), etc.] are prepd. as synthons for epothilones via reaction of G1-C(R1)2X (II; X = halo) with HCO-C(R2)2-G2 (III) in the presence of metals or metal salts, preferably a solvent, and/or catalysts or modifiers. Thus, II [G1 = COOMe, R1 = Me, X = Br] was reacted with III [R2 = H, G2 = CH(OMe)2] in THF contg. CrCl2 and LiI at room temp. for 1 h to give, after hydrolysis, I [R1, R2, G1, G2 same as above; M = H].

L39 ANSWER 15 OF 23 HCAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS

AN 1998:405952 HCAPLUS

DN 129:81625

TI Preparation of epothilone analogs as anticancer agents

PA Novartis A.-G., Switz.; Scripps Research Institute

PATENT NO. KIND DATE

PI WO 9825929 A1 19980618

AU 9857577 A1 19980703

DS W: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM  
RW: GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW, AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG

PRAI US 96-32864 19961213

US 97-856533 19970514

US 97-923869 19970904

WO 97-EP7011 19971212

GI